

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004年7月15日 (15.07.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/058710 A1(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 211/60, 401/06

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/016582

(22) 国際出願日: 2003年12月24日 (24.12.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2002-375153  
2002年12月25日 (25.12.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 吉田 信也 (YOSHIDA, Shinya) [JP/JP]; 〒318-0001 茨城県高萩市赤浜160-2 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 渡辺 俊博 (WATANABE, Toshihiro) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 丸茂 清隆 (MARUMO, Kiyotaka) [JP/JP]; 〒318-0001 茨城県高萩市赤浜160-2 山

之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 掛札 昭夫 (KAKE-FUDA, Akio) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 長井 省三, 外 (NAGAI, Shozo et al.); 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL BENZAMIDE DERIVATIVES AND PROCESS FOR PRODUCTION THEREOF

(54) 発明の名称: 新規ベンズアミド誘導体及びその製造法

(57) Abstract: A novel process for the production of isoquinoline derivatives having inhibitory activity against current  $I_f$ ; novel benzamide derivatives or salts thereof which are to be used in the process; and a process for the production of the benzamide derivatives or the salts.(57) 要約:  $I_f$ 電流を阻害する作用を有するイソキノリン誘導体の新規製造法、当該製造法に用いられる新規ベンズアミド誘導体又はその塩、及び当該ベンズアミド誘導体又はその塩の製造法を提供する。

## 明 細 書

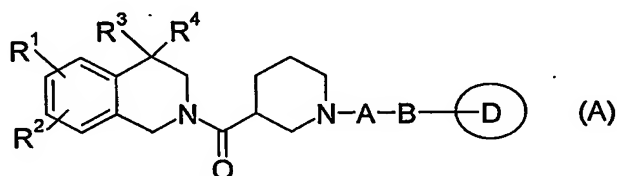
## 新規ベンズアミド誘導体及びその製造法

## 技術分野

本発明は、 $I_f$ 電流阻害剤として有用なイソキノリン誘導体の製造における有用な中間体である新規ベンズアミド誘導体、並びにその製造法、及び当該新規ベンズアミド誘導体を用いたイソキノリン誘導体の製造法に関する。

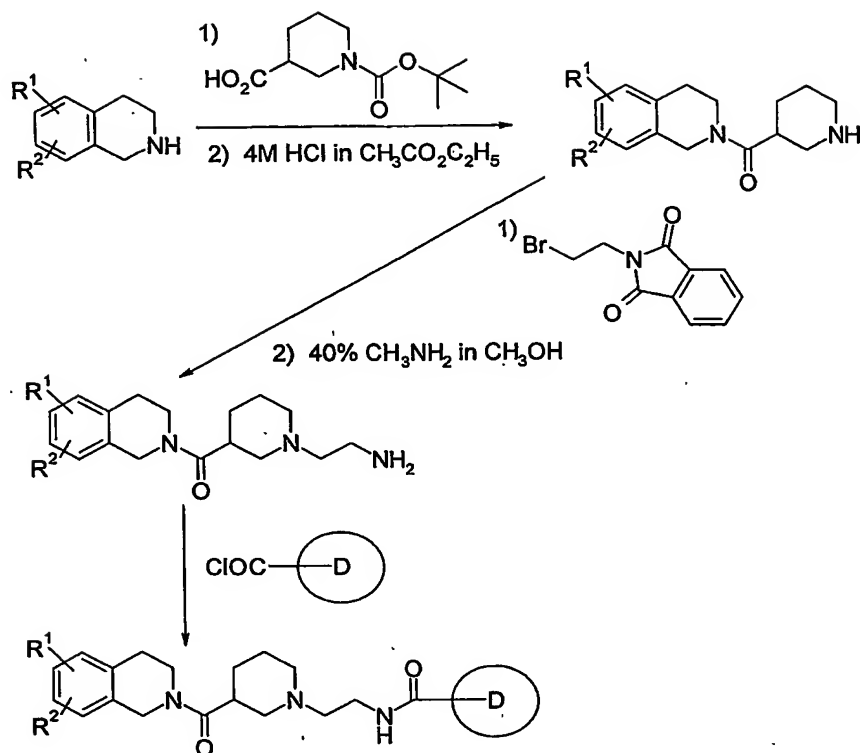
## 背景技術

下記一般式 (A) で示されるイソキノリン誘導体は、 $I_f$ 電流を阻害する作用を有し、選択的に心拍数を低下させ、心筋の酸素消費量を減少させる、強力で特異的な活性を示すことより、狭心症や心筋梗塞等の虚血性心疾患、うっ血性心不全及び不整脈等の循環器系疾患の予防及び／又は治療剤として有用であることが知られている（特許文献1）。



（式中の記号は、当該公報参照。）

上記イソキノリン誘導体のうち、特に A がエチレンであり、B が  $\text{-NH-C(=O)-}$  であり、 $R^3$  及び  $R^4$  がともに水素原子であり、環 D が置換されていてもよいフェニルである化合物については、以下の製造法（以下、「製造法 X」という。）に従って製造されたことが当該公報の実施例に記載されている。



(式中の記号は、当該公報参照。)

しかしながら、当該公報の実施例の記載によれば、6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンから、目的化合物である *N*-{2-[3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-3,4-メチレンジオキシベンズアミド塩酸塩を得るに至る全収率は 16%程度であり（当該公報参考例 2、参考例 3、及び実施例 9 を参照。）、非常に効率が悪い。その上、カラムクロマトグラフィーを用いた精製が必要であることから、工業的製造法としては好ましくない。また、製造法 X の最終工程である 1 級アミンのベンゾイル化においては、ジアシル体が生成することがあり、反応条件の制御が困難となることが大いに予想される。さらに、フタルイミドとして保護されたアミン誘導体を用いることで、脱保護による廃棄物を生じ、工業的製造法として問題を有しており、抽出工程やカラムクロマトグラフィーによる精製工程におけるクロロホルムの使用についても環境上好ましくない。

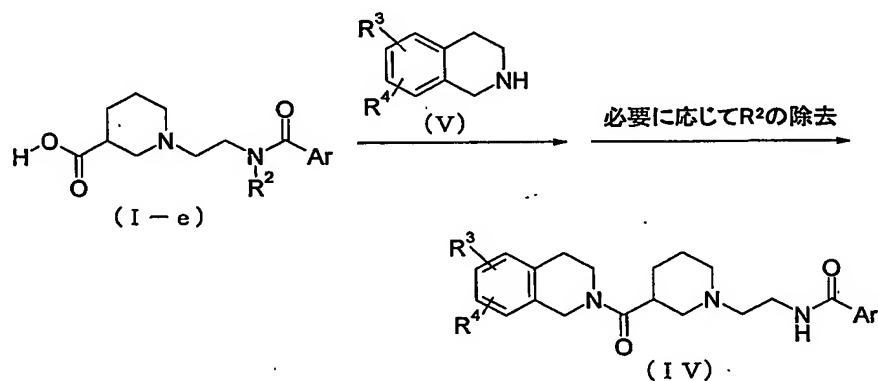
上記のような状況下、全収率のより高い、カラムクロマトグラフィーによる精製の不要な、工業的製造上、生産効率の高い優れたイソキノリン誘導体の製造法の開発が切望されている。

【特許文献 1】 国際公開第 WO 00/75133 号パンフレット

#### 発明の開示

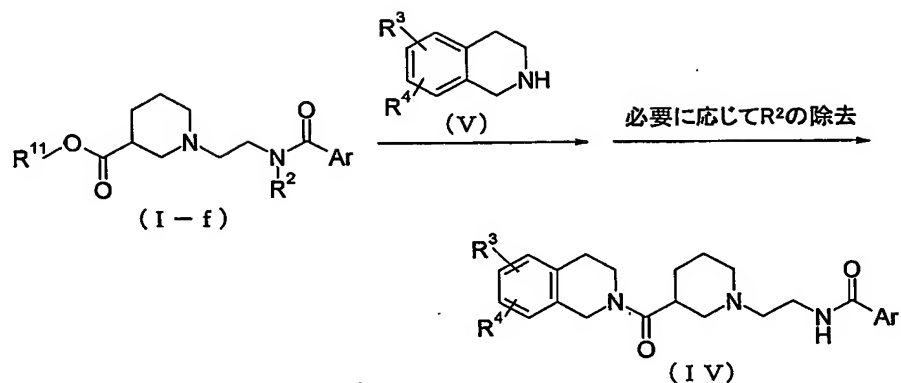
本発明者等は、イソキノリン誘導体の別途製造法について鋭意検討した結果、下記製造法 2-1 及び製造法 2-2 で示される新規製造法がイソキノリン誘導体の優れた製造法であること、及びそれらの製造法において原料として用いられる下記式 (I) で示される新規ベンズアミド誘導体が、イソキノリン誘導体を収率よく合成するための優れた中間体であることを見だし、本発明を完成させた。

(製造法 2-1)



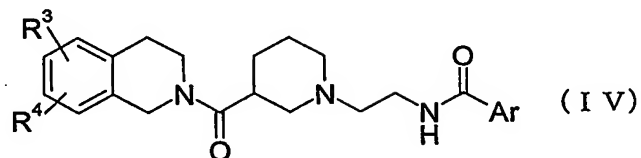
(式中の記号は後述する。)

(製造法 2 - 2)



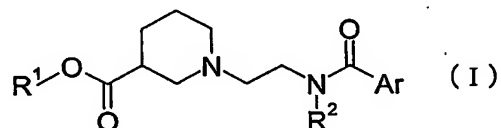
(式中の記号は後述する。)

即ち、本発明によれば、式 (I V)



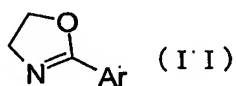
(式中、R³ 及び R⁴ は同一又は異なって、-H、低級アルキル、若しくは-O-低級アルキルを；Ar は置換されていてもよいアリールを示す。以下同様。)

で示されるイソキノリン誘導体の新規製造法における中間体として有用な、式 (I) で示される新規ベンズアミド誘導体又はその塩が提供される。

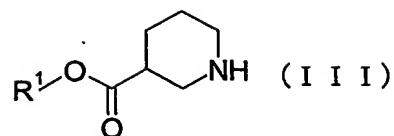


(式中、R¹ は-H、若しくはエステル残基を；R² は-H、若しくはアミノ基の保護基を示す。以下同様。)

さらに、本発明によれば、式 (I I)

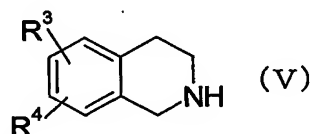


で示されるジヒドロオキサゾール誘導体と式 (I I I)



で示されるニペコチン酸誘導体とを酸性条件下で反応させ、 $R^1$ が-H以外の基を示す場合には、必要に応じて $R^1$ を除去する反応に付すことを含む、式(I)で示される新規ベンズアミド誘導体又はその塩のうち、 $R^2$ が-Hである化合物の製造法が提供される。

さらに、本発明によれば、上記式(V)で示されるイソキノリン誘導体の製造法であって、式(I)で示される化合物を、 $R^1$ 及び/又は $R^2$ が-H以外の基を示す場合には、必要に応じて $R^1$ 及び/又は $R^2$ を除去する反応に付し、さらに式(V)



で示されるテトラヒドロイソキノリン誘導体若しくはその塩とを縮合させ、さらに $R^2$ が-H以外の基を示す場合には $R^2$ を除去する反応に付すことを特徴とする製造法が提供される。

本発明をさらに説明すると次の通りである。

本明細書中、「低級アルキル」とは、 $C_{1-6}$ の直鎖又は分枝状のアルキルであり、具体的には例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル若しくはヘキシル、又はイソプロピル等のこれらの構造異性体であり、好ましくは $C_{1-4}$ のアルキル、より好ましくはメチル、エチルである。

「アリール」とは、単環乃至3環の $C_{6-14}$ の芳香族の炭化水素環の1価基を意味し、具体的には例えば、フェニル、ナフチル等が挙げられ、好ましくはフェニルである。

$R^1$ における「エステル残基」としては、 $R^1O-(C=O)-$ の $R^1$ を除去する反応により、 $HO-(C=O)-$ に変換できる基であればいずれの基でもよく、具体的には例えば、グリーン (Greene) 及びウッツ (Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis (third edition)」に記載の基を挙げることができる。好ましくは低級アルキル、ベンジルを挙げることができ、より好ましくはメチル、エチル、*tert*-ブチルであり、特に好ましくはエチルである。

$R^3$  及び  $R^4$  としては、 $-O-$ 低級アルキルが好ましく、より好ましくはメトキシであり、さらに好ましくは、 $R^3$  が 6-メトキシ、 $R^4$  が 7-メトキシ、即ち、化合物 (V) として 6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンである。

Ar における「置換されていてもよいアリール」において許容される基としては、通常アリールに置換しうる基であればいずれでもよく、具体的には例えば、ハロゲン、低級アルキル、 $-O-$ 低級アルキル等を挙げることができる。また、Ar で示される置換されていてもよいアリールは、同一又は異なる 1 つ以上のこれらの基で置換されていてもよい。Ar として好ましくは 1 つ以上のハロゲンで置換されたフェニルであり、より好ましくは 1 つのハロゲンで置換されたフェニルであり、さらに好ましくは 1 つのハロゲンで 4 位が置換されたフェニルであり、特に好ましくは 4-フルオロフェニルである。

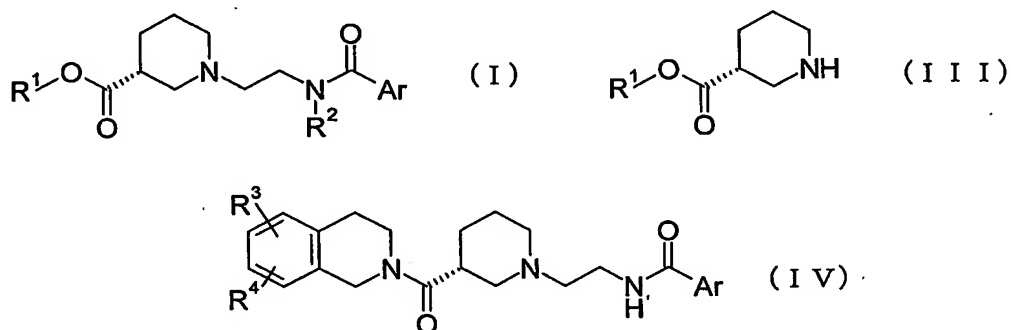
$R^2$  における「アミノ基の保護基」とは、式 (I) 若しくは (IV) で示される化合物の他の官能基に影響を及ぼすことなく除去できる、窒素上の置換基であればいずれの基でもよく、具体的には例えば、前述の「Protective Groups in Organic Synthesis (third edition)」に記載の基を挙げることができる。より具体的には、*tert*-ブトキシカルボニル基、メトキシメチル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基等を挙げることができる。 $R^2$  としては-H が好ましい。

「 $R^1$  を除去する反応」とは、式 (I) で示される化合物の他の官能基に影響を及ぼすことなく  $R^1$  を除去する反応であればいずれの反応でもよく、具体的に

は例えば、アルカリ加水分解、酸加水分解、接触還元反応を挙げることができる。

「 $R^2$  を除去する反応」とは、式 (I) 若しくは (I V) で示される化合物の他の官能基に影響を及ぼすことなく  $R^2$  を除去する反応であればいずれの反応でもよく、具体的には例えば、前述の「Protective Groups in Organic Synthesis (third edition)」に記載の反応を挙げることができる。より具体的には、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルフォナート、三臭化ホウ素等の試薬を用いる方法や、酸加水分解等を挙げることができる。

また、本明細書中、式 (I)、(I I I)、及び (I V) で示される化合物は、不斉炭素を有するため光学異性体が存在する。本発明には、これら光学異性体の混合物や単離されたもの、及びこれらを用いた製造法を包含する。これらの光学異性体のうち、好ましくは(R)-体、即ち、下記式で示される化合物である。



また、本発明には、本発明化合物の一部が放射性同位元素でラベル化された化合物、及び化合物の一部が放射性同位元素でラベル化された化合物を用いた製造法も包含される。

さらに、本発明には、本発明化合物の塩、水和物及び溶媒和物、並びに塩を形成し、水和し、若しくは溶媒和した化合物を用いた製造法も包含される。かかる塩として、具体的には例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸との塩や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マ



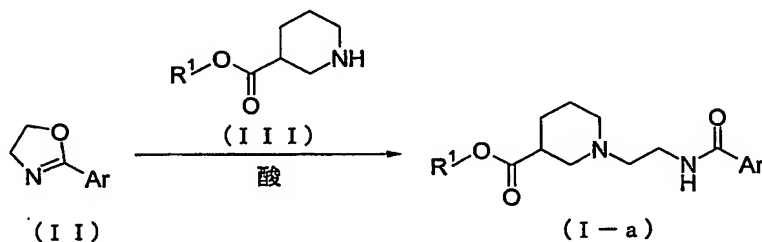
ロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸又はグルタミン酸等の有機酸との塩、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等の金属を含む無機塩基との塩、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩、4級アンモニウム塩等が挙げられる。

### 製造法

以下、本発明に係る製造法につきさらに説明する。

なお、本発明に係る製造法においては化合物の官能基の種類によって、当該官能基を原料乃至中間体の段階で適当な保護基、即ち容易に当該官能基に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。しかる後、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。このような官能基としては、例えばカルボキシ基やアミノ基を挙げることができ、それらの保護基としては、例えば前述の「Protective Groups in Organic Synthesis (third edition)」に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。

(製造法 1-1) 式 (I) で示される化合物のうち  $R^2$  が -H である化合物の製造法



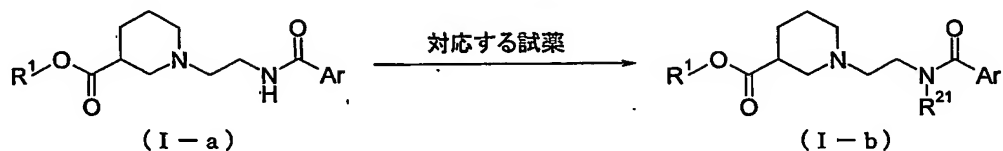
(式中、 $R^1$ 、Ar は前述の意味を示す。以下同様。)

本製造法は、ジヒドロオキサゾール誘導体 (I I) とニペコチン酸誘導体 (I I I) とを酸性条件下反応させ、本発明化合物 (I) のうち  $R^2$  が -H である化合物 (I - a) を製造する方法である。

本製造法において用いることのできる酸としては、硫酸、塩酸、臭化水素酸等の鉱酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸又はその水和物、ギ酸、酢酸等の有機酸、あるいは三フッ化ホウ素エーテラート、塩化亜鉛等のルイス酸を挙げることができるが、工業的製造上は、安価かつ取り扱い容易で、高収率で反応を進行させるスルホン酸系の有機酸、特に *p*-トルエンスルホン酸又はその水和物が好ましい。その中でも *p*-トルエンスルホン酸水和物が好ましい。酸は化合物 (I I) に対し、10~120 モル%使用することができるが、触媒量で反応を行うとエピ化のおそれがあるため、化合物 (I I) に対し 1 等量乃至若干の過剰量を加えて反応を行うことが好ましい。具体的には、100~110 モル%使用することが好ましい。

反応は、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセトアミド (DMA)、ジメチルスルホキシド (DMSO) 等の非プロトン性極性溶媒；ピリジン；水又はこれらの混合溶媒；等の、反応に不活性な溶媒中、冷却下乃至加熱還流下で行われ、トルエン溶媒中、加熱還流下に行う方法が好ましい。また、無溶媒下で行うこともできる。

(製造法 1-2) 式 (I) で示される化合物のうち  $R^2$  が-H 以外の基である化合物の製造法

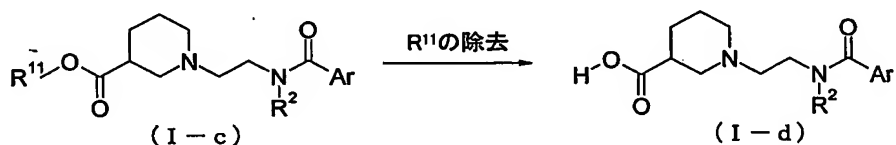


(式中、 $R^{21}$  は  $R^2$  のうち-H 以外の基を示す。以下同様。)

本製造法は、製造法 1-1 により製造された本発明化合物 (I-a) に、対応する試薬を作用させて、本発明化合物 (I) のうち  $R^2$  が-H 以外の基である化合物 (I-b) を製造する方法である。

対応する試薬としては、前述の「Protective Groups in Organic Synthesis (third edition)」に記載されている試薬若しくはこれに準じる試薬を適用することもできる。また、反応も前述の「Protective Groups in Organic Synthesis (third edition)」に記載されている反応若しくはこれに準じる反応を適用することができる。

(製造法 1-3) 式 (I) で示される化合物のうち  $R^1$  が-H である本発明化合物の製造法



(式中、 $R^{11}$  は前述の  $R^1$  のうち-H 以外の基を、 $R^2$  は前述の意味を示す。以下同様。)

本製造法は、製造法 1-1、若しくは製造法 1-2 により製造された本発明化合物 (I) のうち  $R^1$  が-H 以外の化合物 (I-c) の  $R^{11}$  を除去し、本発明化合物 (I) のうち  $R^1$  が-H である化合物 (I-d) を製造する方法である。

反応は、化合物 (I-c) に対し、芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、

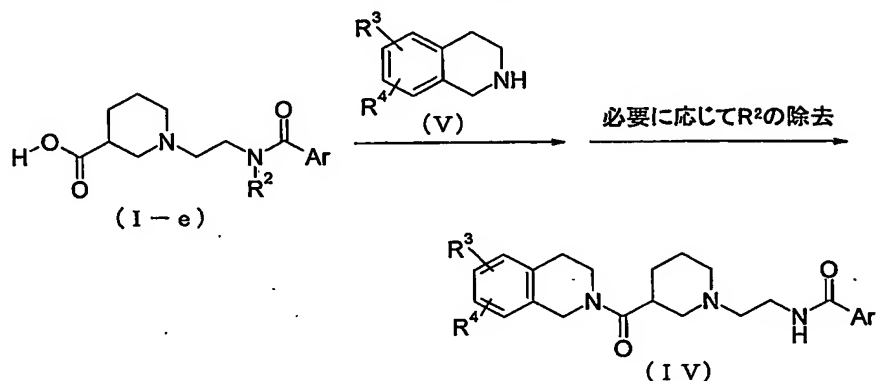
テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン等のエーテル類；ハロゲン化炭化水素類；メタノール (MeOH)、エタノール (EtOH)、2-プロパノール (iPrOH) 等のアルコール類；非プロトン性極性溶媒；ピリジン；水；又はこれらの混合溶媒；等の、反応に不活性な溶媒中、硫酸、塩酸、臭化水素酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸等の有機酸、又は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム若しくはアンモニア等の塩基存在下、冷却下乃至加熱還流下に行うことができ、反応温度は反応条件に応じて適宜選択することができる。

また、上記のごときアルカリ加水分解、酸加水分解の他、特に  $R^{11}$  がベンジルを示す場合には、例えばパラジウム担持活性炭素や白金触媒存在下、水素を作用させる接触還元反応を利用することもできる。

この他、前述の「Protective Groups in Organic Synthesis (third edition)」に記載されている方法若しくはこれに準じる方法を適用することもできる。好ましくは、 $R^{11}$  が低級アルキルである化合物を原料として、 $R^{11}$  に対応するアルコール中又は当該アルコールと水との混合溶媒中、冷却下、冷却乃至室温下あるいは室温下乃至加熱下において、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムを作用させる方法を挙げることができる。

また、本製造法により製造された化合物 (I-d) のうち  $R^2$  が -H の化合物を原料として、製造法 1-2 の方法を適用することにより、本発明化合物 (I) のうち  $R^1$  が -H であり、 $R^2$  が -H 以外の化合物を製造することもできる。

(製造法 2-1) 式 (I) で示される化合物のうち  $R^1$  が -H である化合物を用いた、式 (IV) で示されるイソキノリン誘導体の製造法



(式中、 $R^3$ 、 $R^4$  は前述の意味を示す。以下同様。)

本製造法は、製造法 1-1 乃至 1-3 により製造された本発明化合物 (I) のうち  $R^1$  が -H である化合物 (I-e) と式 (V) で示されるテトラヒドロイソキノリン誘導体とを縮合させ、 $R^2$  が -H 以外の基を示す場合には  $R^2$  を除去し、式 (IV) で示されるイソキノリン誘導体を製造する方法である。

本製造法においては、化合物 (I-e) の反応性誘導体を用いることもでき、反応性誘導体としては、酸クロリド、酸ブロミド等の酸ハライド；酸アジド；*N*-ヒドロキシベンゾトリアゾール、*p*-ニトロフェノール、*N*-ヒドロキシスクシンイミド等との活性エステル；対称型酸無水物；アルキル炭酸ハライド等のハロカルボン酸アルキルエステル；ピバロイルハライド、*p*-トルエンスルホン酸ハライド等との混合酸無水物；塩化ジフェニルホスホリルやジフェニルホスホリルアジド等と反応させて得られるリン酸系混合酸無水物；等が挙げられる。

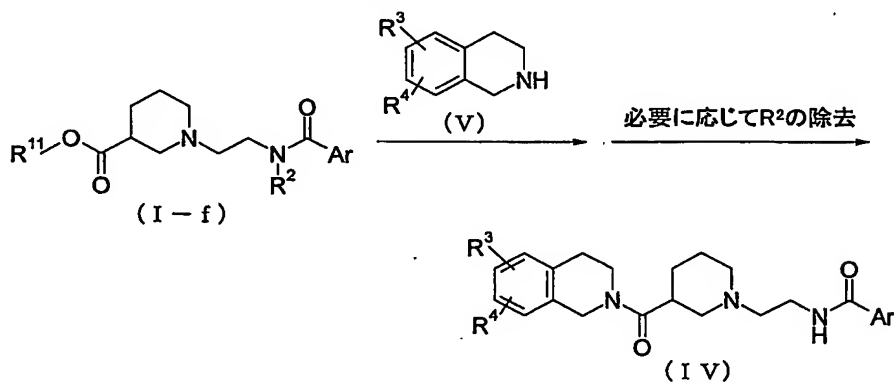
化合物 (I-e) を遊離酸で反応させるとき、あるいは活性エステルを単離せずに反応させるとき等は、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1,1'-カルボニルビス-1*H*-イミダゾール、ジエチルホスホリルシアニドや 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (WSC・HCl) 等の縮合剤を用いることができる。特に本製造法においては、活性エステル化剤と縮合剤との共存下に

反応させる方法、酸クロリド法が簡便容易に適用できるため好ましい。

反応は、使用する反応性誘導体や縮合剤によっても異なるが、水、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アルコール類、酢酸エチル (EtOAc) 等のエステル類、アセトニトリル、非プロトン性極性溶媒又はこれらの混合溶媒等の、反応に不活性な溶媒中、冷却下、冷却乃至室温下あるいは室温乃至加熱下に行うことができる。また、反応に際して、*N*-メチルモルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、*N,N*-ジメチルアニリン、ピリジン、4-(*N,N*-ジメチルアミノ)ピリジン、ピコリン、ルチジン等の有機塩基、あるいは炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基の存在下に反応させるのが反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

なお、化合物 (V) はその塩、好ましくは塩酸塩を用いることもでき、その際、必要に応じて反応系中において塩基を作用させて脱塩し用いることができる。

(製造法 2-2) 式 (I) で示される化合物のうち  $R^1$  が -H 以外の基である化合物を用いた、式 (I V) で示されるイソキノリン誘導体の製造法



本製造法は、製造法 1-1 乃至 1-3 により製造された本発明化合物 (I) のうち  $R^1$  が -H 以外の基である化合物 (I-f) と式 (V) で示されるテトラヒ

ドロイソキノリン誘導体とを縮合させ、 $R^2$ が-H以外の基を示す場合には $R^2$ を除き、式(I V)で示されるイソキノリン誘導体を製造する方法である。

反応は、芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、非プロトン性極性溶媒、ピリジン、水又はこれらの混合溶媒等の、反応に不活性な溶媒中、化合物(I-f)及び化合物(V)を溶解又は懸濁させ、冷却下乃至加熱還流下に行うことができ、反応温度は反応条件に応じて適宜選択することができる。

具体的には、化合物(I-f)及び化合物(V)を含む混合物を加熱し、生成するアルコール( $R^{11}$ -OH)を留去する方法、ナトリウムメトキシド等のアルカリ金属アルコキシドを作用させる方法、*n*-ブチルリチウム、水素化ナトリウム等のアルカリ金属強塩基を作用させる方法、グリニャール試薬等のマグネシウム試薬を作用させる方法、水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、トリメチルアルミニウム等のアルミニウム試薬を作用させる方法等を挙げることができる。また、丸善株式会社発行「新実験化学講座 14 有機化合物の合成と反応 II」(1977年12月20日発行)を参照することもできる。

なお、製造法2-1と同様に、化合物(V)はその塩、好ましくは塩酸塩を用いることもでき、その際、必要に応じて反応系中において塩基を作用させて脱塩し用いることができる。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら制限されるものではない。実施例において使用される原料化合物は参考例として示した。また、化合物純度は高速液体クロマトグラフィー(以下「HPLC」)を用いて測定した。

なお、NMRは $(CH_3)_4Si$ を内部標準とし、特に記載がない場合にはDMSO- $d_6$

を測定溶媒とする  $^1\text{H-NMR}$  におけるピーク値 (ppm) を示す。

#### 参考例 1

6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン 一塩酸塩 3.75 g の THF 懸濁液 (50 ml) に氷冷下トリエチルアミン 1.65 g を滴下した。氷冷下 10 分間反応液を攪拌した後、(R)-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸 3.74 g、1*H*-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-オール (HOBt) 1.10g、WSC · HCl 3.44 g を順次加えた。反応液を室温に戻し一晩攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をクロロホルムに溶解し 1M NaOH 水溶液 (aq) で洗浄した。クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 (以下同様) : クロロホルム) で精製することにより (R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル 6.60 g を無色アモルファスとして得た。

FAB-MS  $m/z$ : 405 ( $M^+ + 1$ ).

#### 参考例 2

参考例 1 の化合物 6.50 g の EtOH 溶液 (30 ml) に氷冷下 4M HCl-EtOAc 溶液 (12 ml) を滴下した。反応液を室温に戻し一晩攪拌した後、得られた沈殿物を濾取、乾燥することで 6,7-ジメトキシ-2-[(R)-ピペリジン-3-カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン 一塩酸塩 4.17 g を白色結晶として得た。これをクロロホルムに溶解し、1M NaOH aq で洗浄した後、水層をクロロホルムで 2 回抽出した。有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後溶媒を減圧留去することにより 6,7-ジメトキシ-2-[(R)-ピペリジン-3-カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン 3.10 g を無色油状物質として得た。

FAB-MS  $m/z$ : 305 ( $M^+ + 1$ ).



## 参考例 3

参考例 2 の化合物 1.00 g のアセトニトリル溶液 (25 ml) に 2-(2-ブロモエチル)-1*H*-イソインドール-1,3(2*H*)-ジオン 1.25 g、炭酸カリウム 690 mg を室温下加えた後、反応液を 70 °C で一晚攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をクロロホルムに溶解して飽和食塩水で洗浄した。クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : MeOH=93:7、引き続き EtOAc) で精製することにより 2-{2-[(*R*)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-1*H*-イソインドール-1,3(2*H*)-ジオン 1.45 g を黄色アモルファスとして得た。

FAB-MS  $m/z$ : 478 ( $M^+ + 1$ ).

## 参考例 4

参考例 3 の化合物 1.35 g の MeOH 溶液 (10 ml) に室温下 40%メチルアミン含有 MeOH 溶液を加えた。反応液を室温で一晩攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をクロロホルムに溶解して NaHCO<sub>3</sub> aq で洗浄した。クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : MeOH : 28%アンモニア水=50:1:0~10:1:0.1) で精製することにより 2-[(*R*)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチルアミン 830 mg を黄色油状物質として得た。

FAB-MS  $m/z$ : 348 ( $M^+ + 1$ ).

## 参考例 5

参考例 4 の化合物 650 mg のアセトニトリル溶液 (10 ml) に氷冷下 4-フルオロベンゾイルクロリド 300 mg のアセトニトリル溶液 (5 ml) を滴下した。反応液を室温に戻し、4 時間攪拌した。反応液に NaHCO<sub>3</sub> aq を加え 20 分攪拌した後、

溶媒を減圧留去した。得られた残渣にクロロホルムと  $\text{NaHCO}_3$  aq を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム : MeOH = 50:1 ~ 10:1）で精製した後、活性アルミナカラムクロマトグラフィー（ヘキサン : EtOAc = 1:1 ~ EtOAc ~ EtOAc : MeOH = 50:1）で精製することにより無色油状物質 600mg を得た。この油状物質を EtOH (10 ml) に溶解し、85%リン酸 (180 mg) を加えた。反応液を加熱し完全に溶解した後、室温に戻した。生成した結晶を濾過した後、95% EtOH-水から再結晶を行うことにより (-)-*N*-{2-[(*R*)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミド ーリン酸塩 632 mg を無色結晶として得た。

NMR:  $\delta$  1.25-1.50(1H,m), 1.53-1.76(3H,m), 2.15-2.80(6H,m), 2.95-3.10(3H,m), 3.40-3.50(2H,m), 3.60-3.75(8H,m), 4.50(1H,q), 4.63(1H,q), 6.73(1H,s), 6.78, 6.85(併せて 1H,s), 7.29(2H,t), 7.91-7.95(2H,m), 8.60(1H,br).

FAB-MS  $m/z$ : 470 ( $M^+ + 1$ ).

#### 参考例 6

(*R*)-ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル - L-酒石酸塩 79.0 g を水 (150 ml)、クロロホルム (100 ml) に溶解した。反応液に氷冷下 8M KOH aq (75 ml) を加えた後、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後溶媒を減圧留去した。得られた残渣を室温下 *tert*-ブチル (2-ブロモエチル)カルバマート 69.0 g のアセトニトリル溶液 (400 ml) に炭酸カリウム 42.6 g と共に加えた。反応液を 60 °C で一晩攪拌した後、不溶物を濾去した。濾液を減圧留去した後、得られた残渣を EtOAc (500 ml) に溶解した。飽和クエン酸水溶液で 3 回抽出した後、水層を氷冷した。8M KOH aq で pH を約 10 に調整し、クロロホルムで 4 回抽出した。クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾

燥、濾過した後溶媒を減圧留去することにより(R)-1-{2-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル}ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル 72.7 g を淡黄色油状物質として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.24(3H,t), 1.45(9H,s), 1.47-1.58(2H,m), 1.67-1.77(2H,m), 1.80-1.94(1H,m), 2.00-2.15(1H,m), 2.26-2.38(1H,m), 2.50-2.60(1H,m), 2.60-2.70(1H,m), 2.75-2.90(1H,m), 3.15-3.27(2H,m), 4.16(2H,q).

FAB-MS  $m/z$ : 301 ( $M^+ + 1$ ).

#### 参考例 7

参考例 6 の化合物 72.1 g の EtOH 溶液 (150 ml) に氷冷下 4M HCl-EtOAc (150 ml) を滴下した。反応液を室温に戻し一晩攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を水に溶解し、氷冷下 8M KOH aq で pH を約 10 に調整した後、水層をクロロホルムで 4 回抽出した。有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後溶媒を減圧留去した。得られた淡黄色油状物質の THF 溶液 (200 ml) に氷冷下 4-フルオロベンゾイルクロリド 40.0 g を 10 °C 以下で滴下した。反応液を氷冷下 2 時間攪拌した。反応液に EtOAc を加えた後、1M HCl aq で 2 回抽出した。氷冷下水層を 8M KOH aq で pH を約 9 に調整した。水層をクロロホルムで 3 回抽出後、クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後溶媒を減圧留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルより結晶化することにより(R)-1-{2-[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]エチル}ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル 26.33 g を無色結晶として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.23(3H,t), 1.50-1.62(1H,m), 1.66-1.86(3H,m), 2.25-2.37(1H,m), 2.50-2.75(6H,m), 3.44-3.52(1H,m), 3.57-3.66(1H,m), 4.04-4.20(2H,m), 7.00(1H,br), 7.06-7.13(2H,m), 7.81-7.88(2H,m).

FAB-MS  $m/z$ : 323 ( $M^+ + 1$ ).

## 参考例 8

参考例 7 の方法で製造した化合物 37.94 g の EtOH 溶液 (100 ml) に室温下 1M NaOH aq (177 ml) を滴下した。室温にて 1 時間攪拌した後、氷冷した。反応液に塩酸水溶液を加え pH を酸性に調整した後、溶媒をトルエンと共沸により減圧留去した。得られた残渣に DMF (250 ml) を加え 10 °C で 6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン一塩酸塩を脱塩して得られる) 21.66 g、HOBt 7.97g、WSC·HCl 27.14 g を順次加えた。反応液を室温で 3 時間攪拌した後、EtOAc/水の混液に注ぎ、1M HCl aq にて 2 回抽出した。集めた水層を氷冷下 NaOH aq にて pH を約 10 に調整した。水層をクロロホルムで 3 回抽出し、集めたクロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後溶媒を減圧留去した。得られた残渣を EtOH (500 ml) に溶解し、85%リン酸 (13.65 g) を加えた。種晶として参考例 5 の化合物を加え、室温で 3 日間攪拌した。生成した結晶を濾過することにより (-)-N-{2-[(R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミド一リン酸塩 44.25 g を無色結晶として得た。

## 参考例 9

参考例 8 の方法で製造した化合物 100g を 95% EtOH-水 (2200 ml) から再結晶を行うことにより、(-)-N-{2-[(R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミド一リン酸塩 89.32 g を無色結晶として得た。

NMR:  $\delta$  1.33-1.50(1H,m), 1.65-1.86(3H,m), 2.35-2.50(1H,m), 2.50-2.60(1H,m), 2.62-2.69(1H,m), 2.72-2.90(3H,m), 3.09-3.23(3H,m), 3.48-3.58(2H,m), 3.62-3.75(8H,m), 4.50(1H, q), 4.63(1H, q), 6.72(1H, s), 6.78, 6.88(併せて 1H, s), 7.24-7.32(2H, m), 7.94-8.00(2H, m), 8.80(1H, br).

FAB-MS m/z: 470 ( $M^+ + 1$ ).

## 参考例 10

水 900 ml、炭酸カリウム 414.9 g の溶液に、2-ブロモエチルアミン 一臭化水素酸塩 307.5 g を -5 °C 以下で攪拌しながら加えた。反応液に EtOAc 750 ml を加え、次いで 4-フルオロベンゾイルクロリド 238.0 g を 12 °C 以下で攪拌しながら加えた。これに EtOAc 150 ml を加えた。この反応液を HPLC 測定し、93.0% の純度を有する *N*-(2-ブロモエチル)-4-フルオロベンズアミドの生成を確認した(市販品の *N*-(2-ブロモエチル)-4-フルオロベンズアミドとの HPLC 保持時間の比較において確認した)。

## 参考例 11

参考例 10 の反応液を加熱し、50 °C 付近で 4 時間攪拌した。反応液にトルエン 450 ml を加え、静置して内温 35 °C 付近で分液した。有機層を水 900 ml で洗浄した。有機層を減圧濃縮し、次いで減圧乾燥することにより、99% の純度を有する 2-(4-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロオキサゾールを 240.14 g 得た。

NMR:  $\delta$  3.96(2H,t), 4.41(2H,t), 7.28-7.34(2H,m), 7.89-7.95(2H,m).

FAB-MS  $m/z$ : 166 ( $M^+ + 1$ ).

## 実施例 1

参考例 11 の化合物 120.0 g にトルエン 1200 ml、(*R*)-ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル 137.07 g を加えた。トルエン 600 ml で(*R*)-ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステルを洗い込んだ。次いで *p*-トルエンスルホン酸 一水和物 145.1 g を加え、トルエン 600 ml で洗い込んだ。次いで加熱し、溶媒を常圧蒸留して 600 ml を留去した。その後、還流下にて 27 時間攪拌した。反応液を冷却後、EtOAc 960 ml 及び 4% (w/v) NaHCO<sub>3</sub> aq を 960 ml 加えた。反応液を静置して内温 35 °C 付近で分液した。有機層を 4% (w/v) NaHCO<sub>3</sub> aq 960 ml で 2 回洗浄した。有機層を減圧濃縮し、82.8% の純度を有する (*R*)-1-{2-[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]エチル}ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステルを得た。

NMR:  $\delta$  1.16(3H,t), 1.35-1.80(4H,m), 2.05-2.10(1H,m), 2.20-2.26(1H,m), 2.45-2.51(3H,m), 2.65-2.70(1H,m), 2.85-2.90(1H,m), 3.30-3.38(2H,m), 4.05(2H,q), 7.25-7.33(2H,m), 7.85-7.95(2H,m), 8.35-8.40(1H,m).

FAB-MS  $m/z$ : 323 ( $M^+ + 1$ ).

### 実施例 2

実施例 1 の化合物 230g に EtOH 690 ml を加え、次いで水 345 ml を加えた。冷却後、NaOH aq (NaOH 42.8 g/水 480 ml) を加え、25 °C 以下で 2 時間攪拌した。冷却下、反応液に濃塩酸を加え、pH 3.0 とした。この液を減圧濃縮し、この残さにトルエン 1000 ml を仕込み、減圧濃縮し 86.3% の純度を有する (*R*)-1-{2-[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]エチル}ピペリジン-3-カルボン酸を得た。

NMR(90°C):  $\delta$  1.46-1.60(1H,m), 1.79-2.05(3H,m), 2.75-3.60(7H,m), 3.68(2H,q), 7.20-7.27(2H,m), 7.95-8.03(2H,m), 8.74(1H,brs).

FAB-MS  $m/z$ : 295 ( $M^+ + 1$ ).

### 実施例 3

実施例 2 の化合物 206.4 g に DMF 810 ml、6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン 一塩酸塩 120.8 g を加え、攪拌し、冷却した。次いでトリエチルアミン 53.22 g を 12 °C 以下で加え、DMF 217 ml を加えた。次いで HOBt 21.32 g を 5 °C 以下で加え、WSC · HCl 121.0 g を 5 °C 以下で加えた。反応液を 0~4 °C で 15.5 時間攪拌した。反応液に水 340 ml、EtOAc 2000 ml、8% (w/v) NaOH aq 550 ml を加え、分液した。水層に EtOAc 1000 ml を加え、分液した。次いで、有機層を混合し、8% (w/v) NaOH aq 700 ml、水 300 ml で 2 回洗浄した。有機層を水 900 ml で洗浄した後、減圧濃縮し、83.9% の純度を有する (-)-*N*-{2-[(*R*)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミドを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.54-1.68(2H,m), 1.75-1.87(2H,m), 2.05-2.95(9H,m), 3.45-3.63(2H,m),

3.70(1H,t),3.75-3.82(1H,m),3.84(3H,s),3.85(3H,s),4.59(1H,br),4.62(1H,br),6.55-6.65(2H,m),6.95(1H,br),7.11(2H,t),7.77-7.88(2H,m).

FAB-MS  $m/z$ : 470 ( $M^+ + 1$ ).

$[\alpha]_D^{20}$ :  $-4.16^\circ$  (MeOH 溶媒)

#### 実施例 4

実施例 3 の化合物 243.94 g に EtOH 4580 ml を加えた。次いで、85%リン酸 59.95 g を 30 °C 付近で加えた。次いで水 57.5 ml で 85%リン酸を洗いこんだ。この溶液に種晶として参考例 9 の化合物を加え、冷却した。析出した結晶を濾取し、EtOH で結晶を洗浄した後、減圧乾燥することにより、97%の純度を有する (-)-*N*-{2-[(*R*)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミド ーリン酸塩 (粗結晶) 243.22 g を得た。

NMR:  $\delta$  1.30-1.50(1H,m),1.60-1.85(3H,m),2.30-2.90(6H,m),3.00-3.20(3H,m),3.40-3.57(2H,m),3.60-3.78(8H,m),4.50(1H,q),4.63(1H,q),6.73(1H,s),6.78,6.86(併せて 1H,s),7.20-7.35(2H,m),7.87-8.01(2H,m),8.65-8.77(1H,m).

FAB-MS  $m/z$ : 470 ( $M^+ + 1$ ).

$[\alpha]_D^{20}$ :  $-20.1^\circ$  (水溶媒)

#### 実施例 5

実施例 4 の化合物 220.0 g に EtOH 2200 ml、水 250 ml を加えた。攪拌下、還流温度付近に加熱し、粗結晶が溶解した後、濾過した。濾液を攪拌下加熱し、冷却した。種晶として参考例 9 の化合物を加え冷却した。析出した結晶を濾取し、EtOH で結晶を洗浄した後、減圧乾燥することにより、99.5%の純度を有する (-)-*N*-{2-[(*R*)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミド ーリン酸塩 179.75 g を得た。

NMR:  $\delta$  1.30-1.50(1H,m),1.52-1.85(3H,m),2.40-2.90(6H,m),2.95-3.30(3H,m),3.53(2H,

br), 3.60-3.75(8H,m), 4.50(1H,q), 4.64(1H,q), 6.72(1H,s), 6.78, 6.88(併せて 1H,s), 7.28(2H, t), 7.96(2H,t), 8.81(1H,br).

FAB-MS  $m/z$ : 470 ( $M^+ + 1$ ).

$[\alpha]_D^{20}$ :  $-20.7^\circ$  (水溶媒)

また、この化合物の元素分析値を表 1 に示す。

(表 1)

実施例 5 の化合物の元素分析値						
	C (%)	H (%)	N (%)	O (%)	F (%)	P (%)
計算値	55.02	6.22	7.40	22.55	3.35	5.46
実測値	55.02	6.11	7.33		3.08	5.44

#### 参考例 1 2

水 110 l、炭酸カリウム 36.8 kg の溶液に、2-ブロモエチルアミン 一臭化水素酸塩 27.3 kg を  $-5^\circ\text{C}$  以下で攪拌しながら加えた。反応液に EtOAc 100 l を加え、次いで 4-フルオロベンゾイルクロリド 21.1 kg を  $5^\circ\text{C}$  以下で攪拌しながら加えた。これに EtOAc 10 l を加えた。この反応液を HPLC 測定し、85.2% の純度を有する *N*-(2-ブロモエチル)-4-フルオロベンズアミドの生成を確認した。

#### 参考例 1 3

参考例 1 2 の反応液を加熱し、 $45\sim 52^\circ\text{C}$  で 4 時間攪拌した。反応液にトルエン 40 l を加え、静置して内温  $35^\circ\text{C}$  付近で分液した。有機層を水 80 l で洗浄した。これにより、98% の純度を有する 2-(4-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロオキサゾールのトルエン-EtOAc 溶液を得た。

#### 実施例 6

参考例 1 3 で得られたトルエン-EtOAc 溶液にトルエン 440 l、(R)-ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル 25.1 kg、*p*-トルエンスルホン酸 一水和物 26.6 kg を加え、加熱し、溶媒を常圧蒸留して 260 l 留去した。その後、還流下にて 32 時間攪拌した。反応液を冷却後、EtOAc 260 l 及び 4% (w/v)  $\text{NaHCO}_3$  aq を 180 l



加えた。反応液を静置して内温 30 °C 付近で分液した。有機層を 4% (w/v) NaHCO<sub>3</sub> aq 180 l で 2 回洗浄した。有機層を減圧濃縮し、86.7% の純度を有する (R)-1-{2-[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]エチル}ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステルを得た。

#### 実施例 7

実施例 6 で得られた化合物に EtOH 260 l を加え、次いで水 64 l を加えた。冷却後、NaOH aq (NaOH 8.0 kg / 水 90 l) を加え、25 °C 以下で 2 時間攪拌した。冷却下、反応液に濃塩酸を加え、pH 3.06 とした。この液を減圧濃縮し、この残さにトルエン 190 l を仕込み、減圧濃縮した。この残さにトルエン 190 l を仕込み、減圧濃縮した。この残さにトルエン 190 l を仕込み、減圧濃縮し、90.4% の純度を有する (R)-1-{2-[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]エチル}ピペリジン-3-カルボン酸を得た。

#### 実施例 8

実施例 7 で得られた化合物に DMF 200 l、6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン 一塩酸塩 23.0 kg を加え、攪拌し、冷却した。次いでトリエチルアミン 10.1 kg を 10 °C 以下で加え、HOBt 4.0 kg を 5 °C 以下で加えた。次いで、WSC·HCl 23.0 kg を 5 °C 以下で加え、-4 ~ 4 °C で一晩攪拌した。反応液に水 64 l、EtOAc 380 l、8% (w/v) NaOH aq 105 l を加え、分液した。水層に EtOAc 190 l を加え、分液した。次いで、有機層を混合し、8% (w/v) NaOH aq 130 l、水 57 l で 2 回洗浄した。有機層を水 170 l で洗浄した後、減圧濃縮し、79% の純度を有する (-)-N-{2-[(R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミドを得た。これに EtOH 140 l を加え、溶解した。

#### 実施例 9

実施例 8 で得られた EtOH 溶液に EtOH 330 l を加えた。次いで、85% リン酸

11.5 kg、水 52 l を加え、加熱し、この溶液を濾過した。この濾液を攪拌下、加熱後に冷却し、種晶として実施例 5 の化合物を加え、更に冷却した。析出した結晶を濾取し、EtOH で結晶を洗浄した後、減圧乾燥することにより、98.9% の純度を有する (-)-*N*-{2-[(*R*)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミドーリン酸塩 36.51 kg を得た。

NMR:  $\delta$  1.30-1.50(1H,m), 1.60-1.85(3H,m), 2.30-2.85(6H,m), 3.05-3.20(3H,m), 3.40-3.57(2H,m), 3.60-3.77(8H,m), 4.50(1H,q), 4.63(1H,q), 6.72(1H,s), 6.77, 6.86(併せて 1H,s), 7.27(2H,t), 7.88-8.00(2H,m), 8.70(1H,br).

FAB-MS  $m/z$ : 470( $M^+ + 1$ ).

$[\alpha]_D^{20}$ : -20.8° (水溶媒)

また、この化合物の元素分析値は、実施例 5 の化合物のものと同様であった。

#### 参考例 1 4

水 470 ml、炭酸カリウム 156.9 g の溶液に、2-プロモエチルアミン 一臭化水素酸塩 116.3 g を -5 °C 以下で攪拌しながら加えた。反応液に EtOAc 420 ml を加え、次いで 4-フルオロベンゾイルクロリド 90.0 g を 5 °C 以下で攪拌しながら加えた。これに EtOAc 43 ml を加えた。この反応液を HPLC 測定し、95.8% の純度を有する *N*-(2-プロモエチル)-4-フルオロベンズアミドの生成を確認した。

#### 参考例 1 5

参考例 1 4 の反応液を加熱し、48~53 °C で 3 時間攪拌した。反応液にトルエン 175 ml を加え、静置して内温 30~35 °C 付近で分液した。有機層を水 340 ml で洗浄した。これにより、99.4% の純度を有する 2-(4-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロオキサゾールのトルエン-EtOAc 溶液を得た。

#### 実施例 1 0

参考例 1 5 で得られたトルエン-EtOAc 溶液にトルエン 2250 ml、(*R*)-ピペリジ

ン-3-カルボン酸エチルエステル 107.1 g、*p*-トルエンスルホン酸 一水和物 113.3 g を加え、加熱し、溶媒を常圧蒸留して 1500 ml 留去した。その後、還流下にて 32 時間攪拌した。反応液を冷却後、EtOAc 1130 ml 及び 4% (w/v) NaHCO<sub>3</sub> aq を 1600 ml 加えた。反応液を静置して内温 35 °C 付近で分液した。有機層を 4% (w/v) NaHCO<sub>3</sub> aq 750 ml で 2 回洗浄した。有機層を 3 分割し、そのうちの一つに EtOAc 100 ml を加え、減圧濃縮し、89.6%の純度を有する(R)-1-{2-[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]エチル}ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステルを得た。

#### 実施例 1 1

実施例 1 0 で得られた化合物に EtOH 370 ml を加え、次いで水 91 ml を加えた。冷却後、NaOH aq (NaOH 11.35 g/水 128 ml) を加え、25 °C 以下で 2 時間攪拌した。冷却下、反応液に濃塩酸を加え、pH 3.22 とした。この液を減圧濃縮し、この残さにトルエン 270 ml を仕込み、減圧濃縮した。この残さにトルエン 270 ml を仕込み、減圧濃縮した。この残さにトルエン 270 ml を仕込み、減圧濃縮し、91.3%の純度を有する(R)-1-{2-[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]エチル}ピペリジン-3-カルボン酸を得た。

#### 実施例 1 2

実施例 1 1 で得られた化合物に DMF 280 ml、6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン 一塩酸塩 38.3 g を加え、攪拌し、冷却した。次いでトリエチルアミン 16.87 g を 15 °C 以下で加え、HOBt 6.76 g を 5 °C 以下で加えた。次いで、WSC·HCl 38.4 g を 5 °C 以下で加え、0~5 °C で一晩攪拌した。反応液に水 107 ml、EtOAc 630 ml、8% (w/v) NaOH aq 176 ml を加え、分液した。水層に EtOAc 320 ml を加え、分液した。次いで、有機層を混合し、8% (w/v) NaOH aq 220 ml、水 96 ml で 2 回洗浄した。有機層を水 285 ml で洗浄した後、減圧濃縮し、84.8%の純度を有する(-)-N-{2-[(R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミドを得た。これに EtOH 235

mlを加え、溶解した。

### 実施例 1 3

実施例 1 2 で得られた EtOH 溶液に EtOH 545 ml を加えた。次いで、85%リン酸 19.22 g、水 86 ml を加え、加熱し、この溶液を濾過した。この濾液を攪拌下加熱後、冷却し、種晶として実施例 5 の化合物を加え、更に冷却した。析出した結晶を濾取し、EtOH で結晶を洗浄した後、減圧乾燥することにより、99.2%の純度を有する(-)-*N*-{2-[(*R*)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジン]エチル}-4-フルオロベンズアミド-リン酸塩 70.78 g を得た。

この化合物の NMR、MS 及び元素分析値は、実施例 5 及び 9 の化合物のものと同様であった。この化合物の元素分析値を表 2 に示す。

(表 2)

実施例 1 3 の化合物の元素分析値						
	C (%)	H (%)	N (%)	O (%)	F (%)	P (%)
計算値	55.02	6.22	7.40	22.55	3.35	5.46
実測値	54.80	6.17	7.39		3.33	5.47

また、参考例 1 4 の 4-フルオロベンゾイルクロリドから実施例 1 3 の化合物に至るまでにおける全収率は 65.9%であった。

### 実施例 1 4

実施例 1 0 で 3 分割したうちの一つの有機層に EtOAc 100 ml を加え、減圧濃縮した。濃縮残さにジイソプロピルエーテル 120 ml、ノルマルヘプタン 120 ml を加えた。加熱溶解させ、種晶として参考例 7 の化合物を加えて-4℃付近で晶析させた。濾取した結晶をジイソプロピルエーテル-ノルマルヘプタンの混合溶液で洗浄後、減圧乾燥し、94.4%の純度を有する(*R*)-1-{2-[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]エチル}ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル 53.31 g を得た。

参考例 1 4 の 4-フルオロベンゾイルクロリドから実施例 1 4 の化合物を結晶

として得るに至るまでにおける全収率は 87.4%であった。

NMR:  $\delta$  1.16(3H,t), 1.30-1.90(4H,m), 2.05-2.18(1H,m), 2.20-2.30(1H,m), 2.42-2.58(3H,m), 2.62-2.75(1H,m), 2.82-2.95(1H,m), 3.30-3.40(2H,m), 4.05(2H,q), 7.25-7.33(2H,m), 7.85-7.95(2H,m), 8.30-8.40(1H,m)

ESI-MS(positive mode)  $m/z$ : 323 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例 1 5

実施例 1 4 の化合物 51.2 g に EtOH 310 ml を加え、さらに水 76 ml を加えた。冷却後、NaOH aq (NaOH 9.50 g/水 105 ml) を加え、25 °C 以下で 2 時間攪拌した。冷却下、反応液に濃塩酸を加え、pH 3.22 として減圧濃縮し、さらにこの残さにトルエン 230 ml を加えて減圧濃縮した。さらにトルエン 230 ml を加えて減圧濃縮した後、再度トルエン 230 ml を加えて減圧濃縮し、93.8%の純度を有する(R)-1-{2-[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]エチル}ピペリジン-3-カルボン酸を得た。

#### 実施例 1 6

実施例 1 5 で得た化合物に、DMF 230 ml、6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン 一塩酸塩 34.3 g を加え、攪拌して冷却した。さらにトリエチルアミン 15.11 g を 15 °C 以下で加え、HOBt 6.04 g を 5 °C 以下で加えた。さらにWSC·HCl 34.35 g を 5 °C 以下で加え、0~5 °C で一晩攪拌した。反応液に水 96 ml、EtOAc 570 ml、8% (w/v) NaOH aq 158 ml を加えて分液した。水層に EtOAc 285 ml を加えて分液し、得られた有機層を混合して、8% (w/v) NaOH aq 196 ml、水 86 ml で 2 回洗浄した。さらに、水 255 ml で洗浄後、減圧濃縮し、91.8%の純度を有する(-)-N-{2-[(R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミドを得た。これに EtOH 210 ml を加えて溶解し、EtOH 溶液とした。

## 実施例 17

実施例 16 で得た EtOH 溶液に、さらに EtOH 490 ml を加え、85%リン酸 17.23 g、水 77 ml を加え、加熱後、濾過した。ろ液を攪拌下加熱後、冷却して種晶として実施例 5 の化合物を加えた。さらに冷却して、析出した結晶を濾取し、EtOH で結晶を洗浄後、減圧乾燥することにより、99.6%の純度を有する (-)-N-{2-[(R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミド ーリン酸塩 68.90 g を得た。

この化合物の NMR、MS 及び元素分析値は、実施例 5、9 及び実施例 13 の化合物のものと同様であった。この化合物の元素分析値を表 3 に示す。

(表 3)

実施例 17 の化合物の元素分析値						
	C (%)	H (%)	N (%)	O (%)	F (%)	P (%)
計算値	55.02	6.22	7.40	22.55	3.35	5.46
実測値	54.75	6.19	7.37		3.31	5.45

また、参考例 14 の 4-フルオロベンゾイルクロリドから実施例 17 の化合物に至るまでにおける全収率は 66.8%であり、実施例 14 の (R)-1-{2-[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]エチル}ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステルから実施例 17 の化合物に至るまでにおける全収率は 76.4%であった。

## 実施例 18

6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン 2.01 g にトルエン 15 ml を加え、冷却後、窒素雰囲気下において水素化ジイソブチルアルミニウム (1.01 mol/l トルエン溶液) 10 ml を加えた。20 °C 付近で攪拌後、(R)-1-{2-[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]エチル}ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル 2.90 g を加え、60 °C 付近で一晩攪拌した。反応液を冷却後、MeOH 6 ml、1M NaOH aq 36 ml、EtOAc 50 ml を加え、セライトを用いてろ過し、EtOAc 120 ml で洗浄した。ろ液の有機層を 1M NaOH aq 60 ml で洗浄した後、水 60 ml で 2 回洗浄した。有機層

を減圧濃縮し、得られた残さを MeOH 30 ml に溶解し、冷却後 1M NaOH aq 6 ml を加えた。この溶液を 15 °C 以下で攪拌した後、減圧濃縮し、残さに EtOAc 80 ml、水 80 ml を加え、得られた有機層を水 80 ml で洗浄した。得られた有機層に 1M HCl aq 150 ml を加えた。水層にクロロホルム 300ml を加え、冷却した後、1M NaOH aq 210 ml を加え、得られた有機層を水 300ml で洗浄し、減圧濃縮し、90% の純度を有する(-)-N-{2-[(R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミド 3.68 g を得た。

この化合物の NMR、及び MS は、実施例 3 の化合物のものと同様であった。

#### 産業上の利用可能性

本発明によれば、 $I_f$  電流を阻害する作用を有し、選択的に心拍数を低下させ、心筋の酸素消費量を減少させる、強力で特異的な活性を示すことより、狭心症や心筋梗塞等の虚血性心疾患、うっ血性心不全及び不整脈等の循環器系疾患の予防及び／又は治療剤として有用であるイソキノリン誘導体を高純度かつ高収率で得ることができる。即ち、公知化合物である置換ベンゾイルハライドからイソキノリン誘導体をその塩として単離するまでに至る工程の全収率は 65% 以上に達する。なお、公知のイソキノリン誘導体の製造法である特許文献 1 記載の方法に従って、(-)-N-{2-[(R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミドの塩を製造すると、参考例 1 乃至参考例 5 に示すように、全収率は 29% 程度である。即ち、イソキノリン誘導体の製造にあたり、本発明の製造法を採用することにより、高収率でイソキノリン誘導体を製造することができるため、生産性やエネルギー効率が向上し、経済的にも安価となる。

また、本発明の製造法は、イソキノリン誘導体を製造するにあたり、カラムクロマトグラフィーによる精製を必要としないため、工業製造上極めて効率的

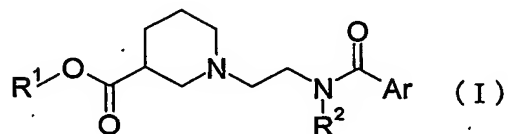
であり、さらに、工業製造上生産効率の低下を招く脱保護反応を必要とせず、また、ハロゲン系溶媒を用いることなく製造することもできるため、環境保全及び安全確保上優れている。

従って、本発明の製造法は工業的に極めて優れたイソキノリン誘導体の製造法であり、その製造法における中間体である本発明化合物のベンズアミド誘導体は、イソキノリン誘導体の製造にあたり、非常に有用な中間体である。また、ベンズアミド誘導体を製造するにあたり採用することのできる、本発明の製造法である酸を用いたジヒドロオキサゾールの *N*-アルキル化反応は汎用性が高く、極めて重要な反応である。



# 請求の範囲

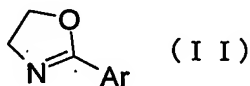
1. 式 (I) で示されるベンズアミド誘導体又はその塩。



[式中、R¹は-H、若しくはエステル残基を；R²は-H、若しくはアミノ基の保護基を；Arは置換されていてもよいアリールを示す。]

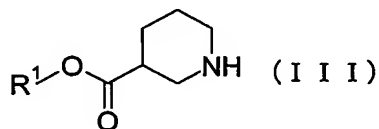
2. R¹が-H、低級アルキル、若しくはベンジルであり、Arが置換されていてもよいフェニルである、請求の範囲1記載の化合物。
3. R¹が-H、若しくは低級アルキルであり、R²が-Hであり、Arが4-フルオロフェニルである請求の範囲1記載の化合物。

4. 式 (II)



[式中、Arは置換されていてもよいアリールを示す。]

で示されるジヒドロオキサゾール誘導体と、式 (III)

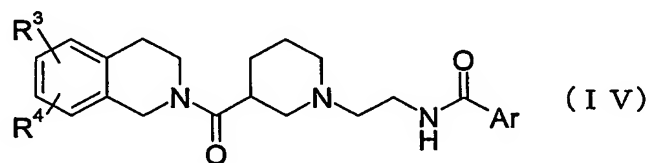


[式中、R¹は-H、若しくはエステル残基を示す。]

で示されるニペコチン酸誘導体とを酸性条件下で反応させ、R¹が-H以外の基を示す場合には、必要に応じてR¹を除去する反応に付すことを含む、請求の範囲1記載の化合物のうち、R²が-Hである化合物の製造法。

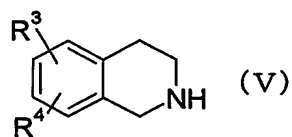
5. Ar が 4-フルオロフェニルである請求の範囲 4 記載の式 (I I) で示される化合物と、 $R^1$  が -H、若しくは低級アルキルである請求の範囲 4 記載の式 (I I I) で示される化合物とを酸性条件下で反応させ、 $R^1$  が低級アルキルを示す場合には、必要に応じて  $R^1$  を除去する反応に付すことを含む、請求の範囲 1 記載の化合物のうち、 $R^1$  が -H、若しくは低級アルキルであり、 $R^2$  が -H であり、Ar が 4-フルオロフェニルである化合物の製造法。

6. 式 (I V)



[式中、 $R^3$  及び  $R^4$  は同一又は異なって、-H、低級アルキル、若しくは-O-低級アルキルを；Ar は置換されていてもよいアリールを示す。]

で示されるイソキノリン誘導体の製造法であって、請求の範囲 1 記載の化合物を、 $R^1$  及び／又は  $R^2$  が -H 以外の基を示す場合には、必要に応じて  $R^1$  及び／又は  $R^2$  を除去する反応に付し、さらに式 (V)



[式中、 $R^3$  及び  $R^4$  は同一又は異なって、-H、低級アルキル、若しくは-O-低級アルキルを示す。]

で示されるテトラヒドロイソキノリン誘導体若しくはその塩とを縮合させ、さらに  $R^2$  が -H 以外の基を示す場合には  $R^2$  を除去する反応に付すことを特徴とする製造法。

7.  $R^3$ が6-メトキシであり、 $R^4$ が7-メトキシであり、Arが4-フルオロフェニルである請求の範囲6記載の式(I V)で示される化合物の製造法であって、 $R^1$ が-H、若しくは低級アルキルであり、 $R^2$ が-Hであり、Arが4-フルオロフェニルである請求の範囲1記載の化合物を、 $R^1$ が低級アルキルを示す場合には、必要に応じて $R^1$ を除去する反応に付し、さらに $R^3$ が6-メトキシであり、 $R^4$ が7-メトキシである請求の範囲6記載の式(V)で示される化合物とを縮合させることを特徴とする製造法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/16582

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
Int.Cl<sup>7</sup> C07D211/60, 401/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl<sup>7</sup> C07D211/60, 401/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	EP 1186601 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 13 March, 2002 (13.03.02), Full text & WO 00/75133 A1 & CN 1136213 B & US 6573279 B1	1-3, 6, 7 4, 5
Y A	JP 2-138172 A (Mitsubishi Kasei Corp.), 28 May, 1990 (28.05.90), Page 3, upper left column, line 17 to lower right column, line 10, (synthesis routine A), example 1 (Family: none)	1-3, 6, 7 4, 5



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
18 March, 2004 (18.03.04)

Date of mailing of the international search report  
30 March, 2004 (30.03.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D211/60, 401/06

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D211/60, 401/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y A	EP 1186601 A1 (YAMANOUCI PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 2002. 03. 13 全文 & WO 00/75133 A1 & CN 1136213 B & US 6573279 B1	1-3, 6, 7 4, 5
Y A	JP 2-138172 A (三菱化成株式会社) 1990. 05. 28 第3頁左上欄第17行~同頁右下欄第10行 (合成経路A) 及び実 施例1 (ファミリーなし)	1-3, 6, 7 4, 5

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献  
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18. 03. 2004

国際調査報告の発送日

30. 3. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希

4 P

9282

電話番号 03-3581-1101 内線 3492